

Travail fait dans le Service du Docteur Baruk,
Maison nationale de Charenton-Saint-Maurice.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

882

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René LABONNÉLIE

Né le 4 avril 1914, à Reims (Marne)
Interne à la Maison nationale de Saint-Maurice

LES PSYCHOSES
HYPERFOLLICULINIQUES

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

Travail fait dans le Service du Docteur Baruk,
Maison nationale de Charenton-Saint-Maurice.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René LABONNÉLIE

Né le 4 avril 1914, à Reims (Marne)
Interne à la Maison nationale de Saint-Maurice

LES PSYCHOSES
HYPERFOLLICULINIQUES

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage d'affectueuse reconnaissance.

AUX MIENS ET A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine et de la Chirurgie
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

En hommage respectueux et reconnaissant pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider la soutenance de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. BARUK

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin-Chef à la Maison nationale de Charenton
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici le témoi-
gnage de notre gratitude profonde et de
notre respectueux dévouement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DADAY

Médecin-Chef à la Maison nationale de Charenton
Chevalier de la Légion d'honneur

*Dont nous avons l'honneur d'être l'in-
terne.*

*En témoignage de notre reconnaissance
pour la bienveillante sollicitude qu'il nous
a toujours témoignée.*

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS.
(1934-1938).

MONSIEUR LE DOCTEUR MONNIER-VINARD
MONSIEUR LE DOCTEUR DESMAREST
MONSIEUR LE DOCTEUR HUBER
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION
MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE

LES PSYCHOSES HYPERFOLLICULINIQUES

INTRODUCTION

Les découvertes successives de l'endocrinologie avaient fait naître l'espoir de trouver rapidement la clé de nombreux problèmes psychiatriques, l'attention des aliénistes étant attirée vers cette source d'étiologies particulièrement séduisantes. Mais, jusqu'à ces derniers temps, les recherches n'avaient donné que peu de résultats et les tests d'examens glandulaires s'avéraient souvent impuissants à fournir le contrôle précis de ce que l'on attendait confusément.

Les progrès réalisés ces dernières années, principalement dans le domaine des troubles ovariens, permettent aujourd'hui d'avoir un aspect plus net de quelques problèmes psychiatriques.

C'est une notion bien connue, en effet, et qui ne date pas seulement des débuts de l'endocrinologie, que la vie génitale exerce une influence très importante sur le comportement psychique ou nerveux des individus.

Il en est sans doute ainsi dans les deux sexes et, pour ne citer qu'un exemple, ce que l'on nomme « l'âge critique », avec son cortège de troubles, survient aussi bien chez l'homme que chez la femme. Cependant, c'est chez celle-ci que semblent se mettre le mieux en évidence les différents troubles qui vont de simples mouvements d'humeur aux troubles mentaux graves, nettement caractérisés. Ces faits avaient déjà été signalés par Laignel-Lavastine au Congrès des Aliénistes et Neurologistes de Dijon :

« Le caractère est toujours plus ou moins modifié, « les malades deviennent irritables, méchantes, impatientes, le moindre mot les agace, les irrite, elles « pleurent pour un rien, sont habituellement tristes « et se rendent compte qu'elles sont insupportables « pour ceux qui les entourent. Elles sont sujettes à « des crises nerveuses provoquées par des causes « insignifiantes. La mémoire est amoindrie, le mot « juste ne vient pas ; les malades oublient en route « le but de leur démarche. »

En dehors de tout autre moyen, en effet, il a été donné par la simple observation de constater, à l'occasion des névroses ou psychoses féminines, un certain rythme, une périodicité tout à fait remarquable, parallèles à l'apparition des phénomènes menstruels ; fait particulièrement intéressant, dans certains cas, on pouvait prévoir les dates fatidiques.

Naturellement, la découverte de l'hormone ovarienne à laquelle furent consacrés de nombreux travaux ne pouvait manquer de donner un nouvel essor à ces

recherches et apporter la preuve qu'en certains cas, les troubles humoraux réalisent de véritables intoxications de l'organisme.

C'est l'intoxication de l'organisme féminin par la folliculine, réalisée dans le syndrome clinique connu sous le nom d'hyperfolliculinisme, qui fait l'objet de ce travail. Il ne sera question ici que de la partie purement psychiatrique de ce problème encore tout récent, question à l'ordre du jour mais familière, depuis longtemps déjà, à l'esprit de notre maître H. Baruk.

La partie technique de ce travail, les examens de laboratoire devaient être beaucoup plus complets et nombreux qu'ils n'apparaîtront dans cet ouvrage. La faute en incombe aux événements qui, en cette fin d'année, viennent paralyser l'activité scientifique du pays.

A la suite de cette brève introduction, nous exposons d'abord l'historique de la question, les données fournies par l'expérimentation, la technique des dosages que nous avons effectués. Nous rapporterons ensuite quelques cas parmi ceux qui étaient à l'étude et déduirons les conclusions psychiatriques et thérapeutiques qui en découlent.

HISTORIQUE

Bien avant la découverte de la folliculine, des études ont été consacrées aux perturbations psychiques susceptibles de se manifester chez la femme à l'occasion des différents épisodes de la vie génitale : troubles de l'humeur et du caractère au cours des périodes menstruelles, apparition et aggravation des psychoses et des névroses lors de la puberté, de la grossesse, de l'accouchement, du post-partum, de la ménopause.

L'introduction, en clinique, des dosages d'hormone folliculaire imprima aux recherches une orientation nouvelle. De nombreux travaux furent publiés sur le rythme de l'élimination de la folliculine dans les divers syndromes psychiatriques.

Georgi et Fels, en 1933, recherchent pour la première fois, la folliculine dans l'urine de 3 malades schizophrènes. Ils concluent à l'existence, dans cette affection, d'un hypofonctionnement des glandes sexuelles ne s'accompagnant pas forcément d'ailleurs de signes cliniques évidents.

Saethre, en 1933 également, signale l'absence de folliculine dans les urines de 22 démentes précoces aménorrhéiques.

Il publie, la même année, un travail considérable portant sur 62 malades atteintes de psychoses de la ménopause, où il étudie les valeurs comparatives des taux urinaires de la folliculine et de l'hormone de maturation folliculaire. Il note dans 52 cas, une élimination augmentée de l'hormone gonadotrope, dans 3 cas, une élimination augmentée de folliculine et de prolan A, dans 2 cas, une augmentation isolée de la folliculine.

Enfin — fait intéressant — il relève, chez une femme frigide, un hyperfolliculinisme très marqué.

Osterreicher, en 1934 et 1935, poursuit des études sur l'élimination folliculaire au cours de divers syndromes.

Dans la démence précoce, dont il étudie 14 cas, il trouve chez les hétérophrènes une diminution de l'élimination de la folliculine, des valeurs de sécrétion normales chez les paranoïdes et quelquefois supérieures à la normale chez les catatoniques.

Dans 5 cas de manie, il relève des taux d'élimination très faibles, de même que dans 2 cas de psychoses de la lactation et 7 cas de dépression périodique.

Kafka, en 1935, met en évidence, chez une schizophrène, une augmentation du taux sanguin de la folliculine coïncidant avec une diminution du taux urinaire. Se basant sur ce fait, il émet l'hypothèse que la cause de l'affection réside dans l'hyperfolliculinémie et dans les modifications chimiques de l'hormone elle-même.

Sears, Morter, Marie Simonsen et Claude William,

en 1937, consacrent un travail important à l'étude du taux d'œstrine sanguine dans 186 cas de schizophrénie. Le pourcentage des cas où le taux de folliculine est inférieur à la normale est de 69,35.

Tous ces travaux apportent des données nombreuses mais extrêmement variables, parfois contradictoires et dont il n'est guère possible de tirer des conclusions nettes. Il est rare, surtout, d'y voir souligner un parallélisme entre l'hyperfolliculinie et les troubles mentaux.

H. Simonnet, dans son ouvrage fondamental sur « l'Hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique », édité en 1937, ne consacre aux troubles psychiques qu'un très bref chapitre dans lequel il écrit :

« Bien que des rapports entre les anomalies de la sécrétion ovarienne et certains troubles mentaux ne soient pas niables, dans beaucoup de cas la relation de cause à effet n'est pas démontrée. »

M. Hamburger, en janvier 1937, dans un article intitulé « Fièvres ovariennes » et consacré essentiellement à faire ressortir « le parallélisme de la courbe thermique et de la folliculinurie », rapporte cependant l'observation d'une malade qu'il suivait, depuis plusieurs années, avec notre maître H. Baruk et qui présentait, au milieu de signes cliniques complexes, des troubles psychiques et nerveux. Nous en retrouverons le détail plus loin.

Varangot, à la suite de sa thèse sur « Les tumeurs de la granulosa » parue en 1937, met au point, dans

un article en date du 30 juillet 1938, le « Syndrome d'hyperfolliculinémie, ses limites, ses bases anatomo-cliniques. » Mais il demeure sur le terrain de la pathologie générale.

H. Baruk, dès le mois d'octobre 1938, dans un travail intitulé « De quelques psychoses ovariennes, Folliculine et troubles mentaux », insiste particulièrement sur le rapport de certains troubles avec l'hyperfolliculinisme :

« L'aspect psychique que nous avons noté au cours de ces poussées d'hyperfolliculinémie est très variable et, à ce point de vue, on ne saurait, croyons-nous, superposer à cette perturbation biologique tel ou tel syndrome psychiatrique. Nous avons été frappé, toutefois, de certains aspects *d'excitation à forme érotique* et parfois même avec excitation sexuelle au début de l'accès. On peut se demander si certaines manifestations d'excitation érotique avec grossièretés, si fréquentes dans certaines psychoses chez la femme, ne relèvent pas quelquefois, partiellement du moins, de cette origine. »

M. Ferrier et M. Carbonnier font paraître en décembre 1938 et janvier 1939, un article intitulé « L'hyperfolliculinisme, syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne ». Ils rattachent à ce syndrome certains troubles nerveux :

« Les manifestations du syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne s'accompagnent toujours d'un certain nombre de troubles nerveux. Il existe fréquemment des troubles vago-sympathiques. De plus,

peu ou prou, les malades présentent des troubles psychiques : ce sont généralement des hyper-émotifs hypersensibles, et il n'est pas sans intérêt de noter que leur hyperémotivité paraît susceptible, lorsqu'elle se déclanche, de provoquer l'apparition inopinée de certains des troubles qu'elles accusent : en particulier les ballonnements et la congestion mammaire réapparaissent ou redoublent d'intensité sous l'influence d'une émotion.

« D'une façon générale, il nous a semblé que sur un fond d'anxiété, qui manque rarement, se placent des périodes d'excitation ou de dépression..... Très souvent, chez la même malade, on peut noter des phases de dépression intriquées plus ou moins avec les périodes d'excitation. Les troubles psychiques s'aggravent généralement dans la période prémenstruelle et s'atténuent ou disparaissent pendant la menstruation. »

R. Stora, au début de 1939, consacre une thèse importante et très documentée à l'étude de la folliculine sanguine dans divers syndromes mentaux. Mais il ne rapporte de cas nets d'hyperfolliculinémie que dans l'excitation maniaque.

Enfin, en mars 1939, notre maître H. Baruk qui nous avait fait, depuis plusieurs mois, l'honneur de nous associer à ses travaux, publie, avec ses collaborateurs habituels, un article sur « Les psychoses hyperfolliculines en clinique humaine et dans l'expérimentation animale », article qui se trouve à l'origine de notre thèse.

EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Nous ne ferons que citer rapidement un certain nombre de travaux expérimentaux consacrés à l'action de la folliculine sur l'activité spontanée de l'animal.

Slonaker, en 1924, enregistre chez la rate des variations rythmiques de l'activité, en rapport avec le cycle œstral.

Hoskins, en 1925, mit en évidence, chez des rates castrées, une diminution de l'activité très considérable par rapport à celle des rates normales servant de témoins.

Wang, Richter et Guttmacher, en 1925 également, pratiquent des greffes d'ovaires à des rats mâles castrés et remarquent, dans les cas où les greffes ne sont pas résorbées, une augmentation marquée de l'activité de ces animaux avec, dans certains cas, des variations rythmiques superposables à celles de la femelle.

Bugbee et Simmond, en 1926, injectant à des rates castrées des doses convenables d'hormone folliculaire déterminent des périodes de rut artificiel avec augmentation de l'activité.

Durrant, en 1930, traite par injections d'extraits ovariens des rates non castrées et ne constate chez elles aucune modification de l'activité.

Nous nous étendrons plus longuement sur les expérimentations poursuivies au Laboratoire du Docteur H. Baruk et auxquelles nous avons collaboré.

Les résultats d'une première série d'expériences étaient consignés dans un article paru dans le *Progrès médical* en date du 29 octobre 1938 (1).

« Nous avons injecté régulièrement des souris, des oiseaux (pigeons), des cobayes, des singes, en utilisant des ampoules de gynœstryl (1 cc correspondant à 1/10 de milligramme, soit 1.000 unités internationales de folliculine). De ces ampoules, nous avons injecté les doses suivantes :

- 1/10 de cc aux souris,
- 1/2 cc aux pigeons,
- 1 cc 1/2 aux singes,
- 1/2 cc aux cobayes.

« Nous avons injecté à la fois des animaux mâles et femelles. Jusqu'à présent, ces essais nous ont permis de constater :

1° Chez un cobaye, jeune femelle, un accès cataleptique typique, survenant 48 heures après le début des injections et disparaissant au bout de deux jours.

2° Chez les souris, un certain degré d'excitation avec combativité des mâles et excitation génitale plus marquée que chez les animaux témoins. »

(1) H. Baruk, De quelques psychoses endocriniennes. Folliculine et troubles mentaux.

Ces travaux, poursuivis depuis lors et complétés ont été exposés plus longuement dans une nouvelle publication (1). Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire la partie qui leur est consacrée :

« Soulignons tout d'abord que, pour être profitable, l'expérimentation chez les animaux doit être faite très longtemps, pendant des mois et des mois et avec une grande persévérance.

Si l'expérimentation avec des produits chimiques définis donne des résultats précis et constants suivant les doses, si les résultats sont encore nets mais déjà plus inconstants avec les toxines microbiennes (en raison des variations de virulence), les données de l'expérimentation hormonale sont encore plus inconstantes et, pour tout dire, difficilement prévisibles.

C'est ainsi que la même dose de folliculine utilisée chez des animaux de même espèce et de même poids peut donner des résultats nuls chez certains, très importants chez d'autres animaux. Il y a là un facteur individuel, avec lequel il faut compter. Ce facteur tient peut-être à l'état du cycle ovarien chez les animaux, cycle que nous connaissons mal. Il est possible qu'une même dose de folliculine injectée chez un animal déjà en poussée folliculinique donne des accidents importants, alors qu'elle reste inefficace chez

(1) H. Baruk, Labonnélie et Mlle Leuret, Les psychoses hyper-folliculiniques en clinique humaine et dans l'expérimentation animale. *Annales médico-psychologiques*, mars 1939.

des animaux dans une période différente du cycle, ou plus jeunes. A ce point de vue, si l'on voulait reprendre la terminologie de Tzanck, on pourrait dire que la folliculine se comporte plus comme un « réactogène » que comme un toxique vrai, du moins en ce qui concerne des doses non massives et en solution huileuse.

Enfin, il faut prendre d'infinies précautions, prolonger l'observation des animaux pendant des mois, connaître enfin à fond le caractère de l'animal avant les expériences, notamment en ce qui concerne les animaux domestiques.

Parmi ces diverses expériences, il faut distinguer les accidents aigus obtenus par l'injection de doses énormes de folliculine en solution aqueuse (résorption massive et rapide) et les accidents progressifs et lents obtenus par des injections huileuses.

A. — ACCIDENTS AIGUS OBTENUS
PAR DES INJECTIONS MASSIVES
DE FOLLICULINE EN SOLUTION AQUEUSE

Ces accidents peuvent consister dans un coma au bout de 3 à 5 minutes, suivi de mort en 1/4 d'heure et 1/2 heure après, paralysie et troubles respiratoires. C'est ce qui est obtenu, par exemple, en injectant 500 Unités de folliculine aqueuse à des souris (injections sous-cutanées d'oestroglandol). Avec des doses un peu moins massives (100 U. par souris), on obtient en quelques minutes un état comateux avec affais-

sement des pattes et abolition des réflexes de posture (on peut retourner l'animal sur le dos sans qu'il se remette sur les pattes). Cet état, toutefois, peut chez certains animaux intoxiqués, rétrocéder peu à peu en quelques heures et disparaître les jours suivants.

En diminuant encore les doses (50 U. de folliculine en solution aqueuse, par souris) on n'a plus les mêmes accidents et on note seulement un peu de polypnée et d'hyperactivité transitoire.

B. — TROUBLES PSYCHIQUES ET ACCIDENTS LENTS
CONSÉCUTIFS AUX INJECTIONS DE FOLLICULINE
EN SOLUTION HUILEUSE

Ce sont les manifestations de beaucoup les plus intéressantes. Elles se traduisent surtout par des troubles du caractère.

Souris. — Dans les premières expériences, on a vu des lots de souris présenter successivement, au cours de l'intoxication folliculinique, une excitation sexuelle avec agitation et agressivité extrême, les animaux se mordant mutuellement, se déchirant et se mettant en sang, jusqu'à l'extermination. Il a fallu les isoler, afin d'éviter le massacre complet.

Dans une deuxième phase, les souris ont présenté un aspect inverse : elles devenaient calmes, apathiques, en même temps qu'elles engraisaient beaucoup. Malgré cet aspect floride, certaines mouraient subitement au bout de quelques mois.

Chat. — Voici le protocole d'expériences faites sur une chatte observée minutieusement.

Le 15 décembre 1938, injection intra-musculaire d'une ampoule de 50.000 unités de benzogynœstryl.

Le 16 décembre, rien d'anormal. Nouvelle injection de 50.000 unités de benzogynœstryl.

Rien d'anormal jusqu'au début de janvier. A partir du 2 janvier, apparition d'une hydrorrhée utérine considérable et impressionnante.

A partir de ce moment, changement dans la vie sexuelle de l'animal. Cette chatte qui était, avant le traitement, en pleine période d'activité sexuelle, présenta soudain une répulsion hostile pour le mâle : dès qu'elle voit un chat mâle, au lieu de courir après lui comme elle le faisait auparavant, elle le griffe, le fuit, se réfugie dans le laboratoire où elle se cache.

Peu à peu, dans les mois qui suivent, l'animal se met à engraisser dans des proportions énormes, prenant un aspect monstrueux, bien que ne mangeant pas davantage qu'auparavant. Il est calme et paisible.

Actuellement, cette chatte a remaigri, a perdu toute l'adiposité pathologique et est revenue maintenant à son aspect normal.

Pigeons. — Chez des pigeons femelles folliculinisées, on a pu noter, après accouplement de ces pigeons, une augmentation de la ponte des œufs (quatre œufs par mois au lieu de deux) mais l'animal ne couve plus et *détruit et mange ses propres œufs*.

Lapins. — Nous avons injecté à maintes reprises

des lapines avec des doses variables, oscillant autour de 1.000 unités de gynoëstryl.

Les résultats ont été très variables : tantôt, rien apparemment ; tantôt, excitation manifeste très rapidement dans l'heure et les heures qui suivent l'injection et les jours suivants : l'animal ne tient pas en place, grimpe sur les cages, tape du pied, a les yeux saillants. En outre, on peut noter une agressivité spéciale : l'animal crie, s'élance contre les autres animaux et les attaque.

Concomitamment, on note une turgescence vulvaire et une sorte de tension de tout l'animal.

Chez d'autres animaux, par contre, les résultats paraissent négatifs.

Cobayes. — Effets difficiles à apprécier, sauf une fois une légère catalepsie, mais accidents tardifs sur lesquels nous allons revenir.

C. — LA MORT SUBITE TARDIVE CHEZ LES ANIMAUX FOLLICULINISÉS.

A maintes reprises, nous avons pu voir, chez des animaux injectés par la folliculine des mois auparavant et présentant depuis lors un aspect apparent de bonne santé, survenir une mort subite.

Par exemple, deux cobayes injectés une seule fois meurent subitement trois mois après. Six souris injectées au cours de l'été 1938 et ayant présenté au début, de l'excitation, mais ensuite calmes, grasses et

florides, meurent subitement à peu près toutes en même temps, à la fin de décembre 1938.

Ces morts subites, tardives et imprévues, ne nous semblent pas d'ailleurs spéciales à la folliculine ; nous avons observé des phénomènes analogues chez des animaux traités par d'autres hormones, notamment l'insuline.

Conclusions. — Ces données expérimentales mettent donc en évidence au cours des états hyperfolliculiniques, une excitation de début, avec érotisme, remplacée plus ou moins rapidement par de l'agressivité avec hostilité aux fonctions sexuelles. Ces phénomènes si étranges, nous les avons observés non seulement chez des animaux évolués, comme le chat, les mammifères, mais aussi chez la pigeonne qui détruit ses œufs et les mange, et ne les couve plus.

Dans une deuxième phase, surviennent l'apathie et l'engraissement, avec un aspect floride terminé parfois par la mort subite.

Il est possible que cette deuxième phase corresponde à une insuffisance hypophysaire secondaire, les fonctions de l'hypophyse étant bloquées par la folliculine.

DOSAGE BIOLOGIQUE DE LA FOLLICULINE

A. — Généralités.

Ce sont les méthodes biologiques qu'on utilise pour l'identification et le titrage de l'hormone folliculaire.

La recherche de la folliculine et son dosage au moyen des réactions colorées ou de la spectrophotométrie n'est pas réalisable dans les cas qui nous intéressent, où la folliculine recherchée ne se trouve jamais en quantité suffisamment importante.

Parmi les nombreux tests biologiques dont les laboratoires disposent actuellement, le test d'Allen et Doisy est de loin le plus facile à utiliser ; il se prête parfaitement à un dosage simple et rapide.

Le test d'Allen et Doisy. — Nous rappellerons rapidement ses principales caractéristiques.

L'épithélium vaginal des mammifères et particulièrement des rongeurs subit des modifications structurales parallèles à celles de l'ensemble du tractus génital, sous l'influence des variations du taux de la folliculine présente dans l'organisme.

Chez la rate ou la souris, en particulier, il existe un

cycle net et facile à suivre grâce à l'examen du fluide vaginal, témoin fidèle du remaniement constant de la muqueuse vaginale.

L'ovariectomie fait disparaître ces modifications de structure pour ne laisser subsister qu'un état de repos.

La castration de ces animaux se traduit, en effet, dans le fluide vaginal, par le fait que celui-ci présente un état de repos invariable. Il est alors uniquement fait de mucus dans lequel baignent un nombre plus ou moins important de leucocytes. Par contre, la présence de folliculine dans l'organisme du rongeur se traduit par la kératinisation de l'épithélium vaginal et, par conséquent, la présence dans le fluide de grands placards endothéliaux représentant les cellules kératinisées (Artus). Entre ces deux états extrêmes, on trouve des cellules spéciales dites à noyau.

Les figures microscopiques colorées sont tantôt formées de cellules d'un seul type, tantôt d'un mélange des trois.

En général, la lecture des frottis est facile et l'on suit sous le microscope le passage de l'état de repos à l'état d'œstrus, en voyant l'apparition ou la disparition de telle ou telle catégorie de cellules.

L'administration de folliculine fait à nouveau réapparaître les leucocytes, réalisant ainsi l'aspect cytologique de l'œstrus physiologique.

B. — Technique.

La recherche et l'extraction de la folliculine pour son dosage sont effectuées dans le sang et dans l'urine.

L'inconvénient des dosages de folliculine urinaire est bien connu : ils font intervenir les modalités imprécises de l'élimination rénale.

Cependant, la majorité des dosages sont effectués sur l'urine, le matériel d'extraction étant plus abondant et plus facile à se procurer.

De plus, on admet qu'en général, la folliculine sanguine et la folliculine urinaire varient dans le même sens.

La technique employée au laboratoire du Docteur Baruk, à la Maison Nationale de Saint-Maurice, est celle qui nous a été enseignée aux Laboratoires du Docteur Roussel, par le Professeur Gley, auquel nous sommes heureux d'adresser ici nos remerciements pour son enseignement et son bon accueil.

Dans ses grandes lignes, notre technique comporte deux temps principaux :

- 1° Extraction et concentration des produits œstrogènes ;
- 2° Dosage biologique proprement dit.

DÉTAIL DE LA TECHNIQUE.

a) Préparation d'un extrait injectable, par concentration des corps œstrogènes de l'urine.

Il est utile de recueillir la totalité des urines de 24 heures. En pratique, on opère sur un échantillon moyen d'un litre.

L'urine recueillie le plus proprement possible est traitée au plus tôt.

Elle est amenée au pH 1 par addition d'acide chlorhydrique. En moyenne, ce résultat est atteint avec 100 cc d'acide par litre. L'urine ainsi traitée est chauffée à l'autoclave pendant une durée minima d'une heure à la température de 120°. Après refroidissement, on place l'urine dans une ampoule à décantation et on l'additionne de chloroforme purifié dans la proportion de 400 cc pour 1000.

On agite alors vigoureusement pendant 4 à 5 minutes. Il se forme très rapidement une couche de matières charbonneuses qu'on sépare à ce moment par simple filtration. Il est très important de ne pas pratiquer cette filtration avant.

A ce moment, décanter la couche chloroformique dans un ballon où l'on a placé, auparavant, la quantité nécessaire d'huile d'olive neutralisée.

On distille alors complètement sur un bain-marie et l'on reprend le résidu avec un peu d'éther. On évapore cet éther et la solution est prête pour l'injection des rates ovariectomisées.

Cette technique très simple donne d'excellents résultats, tous comparables entre eux, même lorsque les quantités d'hormone traitées sont d'un ordre de grandeur assez différent.

b) Préparation d'un extrait injectable, par concentration des corps œstrogènes du sang.

Recueillir 40 cc de sang citraté. Les verser dans 200 cc d'acétone. Il se forme alors un précipité que l'on sépare par centrifugation.

Décanner le liquide qui surnage. Recueillir le précipité en suspension et le placer dans 120 cc d'acétone pour l'y laver soigneusement. Centrifuger à nouveau et décanner.

Reprendre les deux liqueurs acétoniques, les réunir et les évaporer à sec sur un bain-marie électrique.

Terminer ensuite comme pour l'extrait urinaire, en reprenant le résidu par l'éther mélangé à une petite quantité d'huile d'olive neutralisée et stérile.

Chasser l'éther par évaporation à sec. La préparation est alors prête pour l'injection.

Remarque au sujet des prélèvements. — Les dosages ne pouvant être répétés chaque jour, ce qui serait l'idéal mais pas réalisable en pratique, il faut effectuer les prélèvements à des moments particulièrement favorables.

Le Professeur Simonnet, dans son ouvrage sur « l'Hormone folliculaire », nous propose de pratiquer des prélèvements d'après l'un des modes suivants :

1° Lorsqu'il y a un cycle ou ébauche de cycle menstruel :

- a) dosage de la folliculine urinaire les 7^e, 14^e, 23^e jours ;
- b) dosage de la folliculine sanguine les 14^e ou 23^e jours.

2° Lorsqu'il n'y a pas de cycle (aménorrhée ou ménopause) en cas de métrorragies, il faut faire des dosages de folliculine urinaire tous les 10 jours et les accompagner, de temps en temps, d'un dosage de folliculine sanguine.

Dosage biologique proprement dit. — Les animaux choisis sont des rates blanches. Ces animaux présentent de nombreux avantages sur les souris blanches, car moins fragiles aux infections, elles donnent des résultats plus constants et sont tout aussi sensibles.

Après l'ovariectomie, les rates sont mises au repos pendant dix à quinze jours ; au bout de ce laps de temps, on commence à examiner les fluides vaginaux qui doivent montrer un état de repos sexuel.

Lorsque des examens successifs ne montrent aucune modification dans le fluide vaginal, signe de bonne réussite des castrations, on peut alors commencer l'étalonnage des animaux avec la solution huileuse de benzoate d'œstradiol.

Cet étalonnage est indispensable, les animaux réagissant, en effet, à des doses différentes de folliculine. Il permet de donner des résultats tous compa-

rables entre eux malgré ces différences de sensibilité.

Les unités employées dans nos dosages sont les unités internationales. Nous avons d'ailleurs remarqué, en accord avec le Professeur Simonnet, que la majeure partie de nos animaux répondaient à des doses d'environ 10 unités internationales.

Les animaux étant étalonnés, l'extrait sanguin est injecté en totalité en une seule injection sous-cutanée et les examens du fluide vaginal pratiqués les 2^e, 3^e, 4^e et 5^e jours de l'injection.

Pour les extraits urinaires, puisqu'on opère sur des quantités plus importantes, on arrive en employant plusieurs animaux (trois ou quatre en pratique) et en fractionnant les doses à obtenir des résultats beaucoup plus précis.

Résultats des dosages. — Les dosages biologiques viennent fournir la preuve de l'état hyperfolliculique ; mais dans de nombreux cas, ils montrent aussi que, malgré des troubles graves, cet état est assez léger. Dans ces cas, cependant, l'action bienfaisante du traitement leur apporte un appui incontestable.

De nombreux dosages ont été effectués malgré le petit nombre rapporté. L'éloignement des malades a rendu la suite des observations impossible en cette fin d'année.

DONNÉES CLINIQUES

C'est à la suite d'observations où les poussées psychopathiques se produisaient parallèlement à un hyperfolliculinisme et guérissent après traitement et disparition de cet état, que naquit dans l'esprit de notre maître H. Baruk l'idée des « Psychoses hyperfolliculiniques ».

Les données cliniques, toutefois, restent toujours d'interprétation complexe. C'est pourquoi H. Baruk, dès le début, cherché à les confronter avec des données expérimentales relatives à l'action de la folliculine sur le comportement des animaux.

Tout récemment, R. Stora vient de consacrer, comme nous l'avons déjà signalé, une thèse très détaillée à l'étude de la folliculine sanguine dans divers syndromes mentaux. Ses résultats sont variables sauf dans l'excitation maniaque où il apporte des cas nets d'hyperfolliculinémie. Par contre, ses résultats sont incertains dans la dépression et les autres syndromes. D'autre part, sauf pour un cas de manie traitée avec succès par le corps jaune, l'épreuve thérapeutique peut difficilement être interprétée dans la plupart des observations des psychoses qu'il rapporte, en rai-

son du polymorphisme des traitements appliqués (cardiazol, insuline, etc...).

Les faits que nous allons rapporter parmi les cas qu'il nous a été donné de suivre sont tantôt des cas observés par notre maître H. Baruk, tantôt des cas observés par nous-même.

Il s'agit souvent, malheureusement, de cas qui évoluent depuis longtemps, pour lesquels des étiologies et des traitements multiples ont été proposés et qui sont d'autant plus difficiles alors à traiter.

C'est ce qui explique, comme le faisait remarquer le Professeur Laignel-Lavastine à la Société médico-psychologique, que les plus beaux succès thérapeutiques soient obtenus dans la clientèle de ville, riche en cas frustes et non dans la clientèle d'hôpital.

A. — Schizophrénies.

Voici l'un des premiers cas cliniques que notre maître H. Baruk a été à même d'observer depuis quelques années. Cette observation a déjà fait l'objet d'une citation dans l'article de M. Hamburger, « Les fièvres ovariennes » et d'une autre, dans l'article du Docteur Baruk : « Folliculine et troubles mentaux. »

Il s'agit d'une femme de 32 ans ; très fatiguée et déprimée d'abord pendant de longs mois, sans cause apparente elle fut prise soudain un soir, en revenant d'un spectacle où elle avait assisté à une pièce de théâtre un peu émouvante, d'anxiété vive, avec ébauche d'onirisme.

Peu à peu, cette anxiété s'accroît, en même temps qu'elle prend une forme métaphysique cénesthésique : impression de mort, de changement de la personnalité, de transformation bizarre des lieux environnants. Dans les semaines qui suivent, cet état s'aggrave progressivement en même temps que s'instaure un véritable autisme. A certains moments, la malade ne répond pas, reste absorbée, fixe, comme repliée sur elle-même. A d'autres, elle semble avoir peur. Il est probable qu'elle était à cette époque soumise à quelques phénomènes hallucinatoires ; elle parle, par intervalles, d'impression d'influence ; à certains moments, elle fait des gestes bizarres, brusques, qu'elle déclare être obligée de faire malgré elle. On note aussi quelques bouffées d'onirisme, peu franc, plus ou moins intriqué avec des phénomènes d'apparence dissociative.

Il existait, en outre, une insomnie tenace et un prurit avec éosinophilie sanguine.

Le début de l'insomnie et de l'onirisme survinrent exactement quatorze jours après le début des règles et l'état de la malade s'aggrava constamment à chaque période de ponte ovulaire, en particulier pour ce qui est des troubles psychiques et du prurit qui se généralisait à cette époque.

On procède alors à des investigations étendues qui décèlent l'existence d'un diabète, minutieusement traité. L'état s'améliore peu. C'est alors que des dosages pratiqués par M. Simonnet mettent en évidence, à trois reprises successives, vers le quatorzième jour après les règles et à la veille de la menstruation, de l'hyperfolliculinémie et de l'hyperfolliculinurie.

Un traitement par l'extrait de corps jaune amena alors

une guérison complète des troubles mentaux qui se maintient depuis plusieurs années.

Ce cas ressortissait cependant pratiquement aux psychoses discordantes, s'accompagnait de dissociation psychique et, malgré au début de petites bouffées oniriques, d'ailleurs floues, on notait des troubles marqués de la pensée, de la perplexité, des phénomènes d'automatisme, du sentiment d'étrangeté, des modifications de la personnalité, des perturbations de l'affectivité, des périodes d'autisme complet, qui permettaient de retrouver dans cette observation des signes très nets d'un syndrome schizophrénique.

Dans un autre cas de syndrome schizophrénique, nous avons eu des résultats analogues.

Il s'agit d'une malade de 40 ans, qui présenta d'abord un vague état de dépression, en même temps qu'un syndrome érotomaniacal : la malade, semble-t-il, avait été prise soudain de sentiment à l'égard d'un monsieur qu'elle avait rencontré, sentiment vite réfréné, car la malade est mariée et a une affection extrêmement profonde pour son mari, d'ailleurs très dévoué pour elle. Ce sentiment fut exprimé au début, mais bientôt nié et refoulé, et fut alors transformé en accusations contre le monsieur en question. Ce monsieur fut bientôt chargé « de tous les péchés d'Israël », et la malade se plaignait d'être poursuivie par ce « vilain personnage », qui « n'avait d'autre but que de la déshonorer, elle, une honnête femme », etc... On notait, en même temps, une certaine tendance à des troubles de

l'attention, à du mutisme, à des bizarreries du comportement.

Peu à peu apparaissent des hallucinations psychiques très nettes portant sur le même thème : la malade accuse une voix intérieure qui lui sort du ventre et la fait parler et penser malgré elle ; cette voix l'accuse injustement, émet des calomnies contre elle et son mari, des horreurs. Elle répète sans cesse, comme une réaction de défense : « Mais il n'y a rien, puisqu'il n'y a rien, puisque nous sommes honnêtes, honnêtes, etc... A certains moments, sa pensée est prise, et elle se renferme dans un mutisme hostile.

De mois en mois, l'état s'aggrave. On note un travail d'extension des idées délirantes en même temps que de désagrégation psychique : syndrome d'influence vague, avec idées de persécution qui, d'abord polarisées contre le monsieur rencontré, atteignent ensuite les domestiques, les personnages de l'entourage, et enfin prennent un contenu antisémitique : elle est la victime des Juifs qui cherchent à la déshonorer, « les sales gens qui sont la cause de tous les maux, » etc... ; elle répète sans cesse : « Les sales Juifs qui déshonorent une honnête femme, » etc... A partir de ce moment surviennent des violences, des grimaces, des réactions discordantes, des troubles de la mimique parfois éteinte et inexpressive, un négativisme accentué entrecoupé d'impulsions, bref, un tableau schizophrénique de plus en plus caractérisé.

Nous nous étions livrés chez cette malade à diverses recherches étiologiques. On notait dans ses antécédents des troubles hépatiques (troubles digestifs, vomissements bilieux, etc...). Ces troubles furent minutieusement soignés par le Professeur Fiessinger et du côté digestif il y eut une réelle amélioration, mais les troubles mentaux persistaient.

Toutes les recherches concernant la collibacillose restaient négatives.

Mais on constatait une dysménorrhée marquée ; nous eûmes l'idée d'examiner le taux de la folliculinémie. Un examen pratiqué par M. Delaville, montra dans le sang un taux supérieur à 40 U. R.

Nous avons alors institué aussitôt un traitement par le corps jaune. Très rapidement, une amélioration impressionnante survint. L'activité hallucinatoire diminua. La malade reprit contact avec son entourage, s'occupa de nouveau de sa maison, sortit, put voyager, etc... Actuellement, son état est à peu près revenu à la normale ; il ne reste plus que la persistance de tendances obsédantes antisémitiques.

Rapportons, enfin, un troisième cas de schizophrénie en relation avec un syndrome d'hyperfolliculinie.

Il s'agit d'une femme de 31 ans, dans les antécédents de laquelle on trouve une oto-spongiose, à la puberté, ayant provoqué des traitements endocriniens variés, et un épisode de tuberculose pulmonaire à l'âge de 19 ans. Notons, vers l'âge de 24 ans, l'existence de chocs affectifs à l'origine d'une dépression transitoire.

A l'âge de 27 ans, survient une rivalité sentimentale avec une cousine. Refoulée un instant, cette rivalité éclate peu après, sous un prétexte quelconque. Surexcitation extrême de la malade qui demande secours à son père et accuse sa rivale de tentatives d'empoisonnement et de meurtre. Le repos surveillé, conseillé par un psychiatre, n'ayant amené qu'une rémission temporaire, suivie d'une aggravation avec mutisme presque absolu, la malade entre

à Sainte-Anne, en novembre 1935. Après un traitement par la sulfosine, elle sort non guérie et est internée de nouveau en novembre 1937. Elle subit alors un traitement par comas insuliniques, sans succès.

La malade entre à la Maison nationale de Saint-Maurice avec le diagnostic de schizophrénie confirmée. Elle est réglée assez régulièrement tous les mois. Cependant, on constate bientôt que les périodes d'agitation violente se produisent toujours dans les 15 jours qui précèdent les règles. En raison de l'agitation, il est impossible de pratiquer un examen de la folliculine sanguine. L'examen de la folliculine urinaire montre :

160 unités par litre au 14^e jour.

Le traitement par l'extrait de corps jaune est institué aussitôt. Dès la 3^e injection, la malade change considérablement. Elle est d'un calme parfait. Elle retrouve, dans les jours suivants, un entier contrôle d'elle-même, parlant avec ses parents lors des visites, ce qu'elle n'avait jamais fait depuis de longs mois.

Il y a donc lieu de poursuivre chez cette malade un traitement intensif à base de corps jaune.

Il est à signaler que par suite de son passage à Sainte-Anne, cette malade a été suivie par Stora qui a publié son observation dans sa thèse. Il conclut, lui aussi, à une hyperfolliculinie mais ne pratique pas le traitement au corps jaune.

B. — **Excitation maniaque.**

H. Baruk a rapporté un cas de psychose périodique avec accès maniaques. Ces accès surviennent avec une

régularité parfaite et durent une quinzaine de jours. On peut presque inscrire d'avance les dates fatidiques et la malade qui, dans l'intervalle, est normale, redoute énormément ces mauvaises périodes où l'excitation est telle qu'elle doit être isolée et enfermée. Celles-ci commencent le plus souvent de la même façon par un changement de caractère, le besoin de s'isoler, parfois des fugues, puis des rires explosifs, prélude de l'accès irrésistible dont la durée est, en moyenne, de quelques semaines.

L'isolement d'abord prolongé et les traitements sédatifs habituels n'amenèrent aucun résultat. C'est alors que des examens furent poursuivis et montrèrent à maintes reprises le parallélisme d'une très forte hyperfolliculinémie et hyperfolliculinurie avec les accès maniaques.

La malade fut améliorée partiellement par de l'épiphyse puis subit une radiothérapie ovarienne et enfin une castration ; à la suite de celle-ci s'établissent les malaises habituels en pareils cas et les accès maniaques semblent s'être accentués.

La psychologie pathologique de cette malade au début est intéressante : on a noté d'abord une excitation sexuelle qui s'est calmée ensuite, puis, secondairement, un éréthisme psychique avec une certaine tension affective.

Nous rappellerons enfin, à propos de l'excitation folliculinique, que R. Stora, dans sa thèse, a rapporté une belle observation de manie avec hyperfolliculinie, traitée avec succès par le corps jaune.

Il ne faudrait pas croire, toutefois, que l'on puisse toujours superposer manie et hyperfolliculinisme. Dans un autre cas de manie chez une femme près de la ménopause, avec hirsutisme, il n'y avait pas de folliculine décelable dans l'urine. Ces divers cas montrent que le dérèglement hormonal peut jouer dans les deux sens.

C. — Dépression mélancolique.

Voici un premier cas dans lequel il s'agit de crises dépressives périodiques se produisant avant les règles.

A son entrée dans le service, le 13 septembre 1938, la malade présente des troubles caractérisés par des crises d'agitation avec délire, pleurs, idées de fugue, troubles cénesthésiques exprimés dans un langage symbolique et peu cohérent. La malade est déprimée, éprouve un sentiment d'étrangeté, désire se trouver seule, par moments.

Ces troubles surviennent par périodes ; ils sont suivis de phase de pleine conscience où ne subsiste qu'un peu de dépression. La malade se plaint alors des traitements multiples qui lui ont été ordonnés, sans succès. Elle a, en effet, effectué de nombreux séjours dans diverses maisons de santé.

A l'examen, l'état général se montre satisfaisant.

La malade, mariée en 1921, a eu en 1922 une première crise qui a cédé très rapidement. Il y a seulement 6 à 7 ans que les crises ont repris et se sont rapprochées. Elles semblent maintenant survenir d'une façon très nette au mo-

ment des périodes menstruelles, dans les jours qui précèdent celles-ci. Il est d'ailleurs à noter que les règles sont très irrégulières et très abondantes.

Le dosage de la folliculine urinaire pratiqué montre *140 unités par litre*.

Le traitement par l'extrait de corps jaune, immédiatement institué, amène une amélioration notable et permet la sortie le 20 novembre.

Peu après sa sortie, la malade a été opérée d'un kyste de l'ovaire et depuis cette intervention, qui remonte à plusieurs mois, ne présente plus aucun trouble.

L'hyperfolliculinisme, dans ce cas, était probablement dû à la présence du kyste.

La seconde observation a trait à une dépression psychique post-puerpérale à forme plutôt cénesthopathique.

Après un premier accouchement, la malade accuse des céphalées très intenses à prédominance frontale et des troubles gastro-intestinaux.

En même temps, surviennent des idées mélancoliques : craintes obsédantes de la mort de ses parents, dégoût de la vie.

Par moments, se produisent des crises d'angoisse, avec sensation de douleurs multiples à localisations variées et quelques hallucinations génitales.

Enfin, on note des ébauches de crises cataleptiques et un changement de la voix qui perd son timbre.

Un examen endocrinien effectué par le Dr Ferrier, suivant sa méthode, montre un état d'hyperfolliculinisme.

Un dosage de la folliculine urinaire est pratiqué au 20^e jour des règles et montre 150 *unités par litre*.

La malade est en cours de traitement par le corps jaune et légèrement améliorée.

D. — **Psychose paranoïde.**

Dans un cas que nous avons suivi à la consultation du Dr Baruk, il s'agit d'une femme de 38 ans, qui a fait, il y a quelques années, un séjour prolongé à Sainte-Anne. Elle était alors anxieuse, sentait des dangers imminents et voulait prévenir tous les gens qu'elle connaissait.

Depuis 1936, elle accuse des troubles cénesthopathiques qui sont la base d'interprétations délirantes. Elle ressent, dit-elle, les faiblesses et les douleurs de toutes les personnes de son voisinage.

Elle présente de violents troubles du caractère qu'elle explique fort bien en disant qu'elle a la méchanceté de tous ses voisins. Ceux-ci, par contre, lui ravissent ce qu'elle a de mieux, son amour pour son mari, ses enfants.

Régée à 14 ans, la malade a présenté jusqu'à l'âge de 28 ans des maux de tête fréquents avant les règles, maux de tête à type de migraine ophtalmique qui se sont calmés au moment de sa première grossesse.

Une seconde grossesse, à 30 ans, fut laborieuse ; la malade eut des hémorragies et accoucha d'un enfant mort-né.

Les troubles débutèrent, l'année suivante, par un état d'anxiété.

Un examen de la folliculine urinaire est pratiqué en mai 1939 qui donne pour résultat 400 *unités par litre*. (Il est à noter que dans ce cas on a opéré sur l'urine du matin et non sur un échantillon moyen.)

Le traitement par le corps jaune institué donne alors une amélioration notable principalement au point de vue des troubles du caractère.

Mais la malade se montre difficile à traiter par piqûres en raison de la méfiance que celles-ci lui inspirent.

Néanmoins, un second dosage pratiqué en juin montre alors 150 *unités par litre*.

E. — **Asthénie.**

Le Docteur Baruk a pu observer trois cas d'asthénie périodique avec hyperfolliculinisme (200 unités au 14^e jour, dans les urines d'une malade vue avec le Docteur Perlès). L'amélioration par le corps jaune a été remarquable mais toutefois passagère.

F. — **Etats comitiaux.**

A différentes reprises, nous avons vu un syndrome hyperfolliculinique coïncider avec des crises comitiales.

Dans un premier cas, il s'agit d'une malade sans antécédents pathologiques qui voit survenir une première crise d'épilepsie un mois et demi après son accouchement.

Depuis ces crises vont en se répétant et la malade remarque bientôt qu'elles se produisent dans les jours qui précèdent ses règles. Elle n'accuse aucun autre trouble.

Un dosage de la folliculine urinaire montre 120 *unités par litre*, au 14^e jour.

Un traitement par le corps jaune est immédiatement institué (novembre 1938).

Revue en mars 1939, la malade dit n'avoir plus présenté de crises ; seuls persistent quelques soubresauts musculaires. Elle est devenue beaucoup moins irritable.

Le 19 mai 1939 un nouveau dosage est pratiqué qui montre encore 110 *unités par litre*.

Cependant l'amélioration neuropsychique est considérable.

Dans un deuxième cas, c'est une jeune femme qui consulte pour des crises épileptiformes, d'une durée de 4 à 5 minutes, sans perte de connaissance ni morsure de la langue.

La malade sent venir la crise, annoncée, dit-elle, par un « mal de cœur ». Elle a le temps de s'asseoir et a évité une chute sur les rails du métropolitain. Une fois, cependant, elle a été brûlée aux doigts.

Des absences accompagnent souvent ces crises qui sont beaucoup plus fréquentes au moment des règles ; la malade déclare éprouver une période de bien-être dans les 15 jours qui suivent la menstruation.

A l'examen, on ne relève rien de particulier : les règles sont abondantes mais régulières.

Cependant, dans les antécédents on note, en 1934, l'existence d'une spécificité soigneusement traitée depuis. Actuellement les réactions biologiques sont négatives dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

De plus, depuis 1936, on relève de nombreuses fausses couches (6 provoquées). Il est à noter que les crises apparaissent à la fin de 1936.

Mise par son médecin traitant à une potion polybromu-

rée, la malade voit ses crises s'accroître et se produire même dans la première quinzaine du cycle menstruel.

En mai 1939, un examen de la folliculine urinaire montre 125 unités au 21^e jour.

Le traitement par l'extrait de corps jaune est immédiatement institué.

Le mois suivant, la malade revenue à la consultation nous apprend que ses crises n'ont pas diminué mais qu'elle est de nouveau enceinte, explication probable de notre échec.

Il n'est pas rare, nous dira-t-on, de voir une variété d'épilepsie apparaître un mois et demi après l'accouchement, c'est-à-dire à la période où se manifestent tant de psychoses puerpérales. Mais il est moins fréquent de mettre en évidence des poussées d'hyperfolliculinisme en rapport avec ces manifestations comitiales.

Dans le second cas rapporté, la notion de la spécificité et des avortements à répétition, extrêmement importante pour l'étiologie du syndrome hyperfolliculinique, doit également orienter le traitement.

On ne saurait terminer cet exposé de quelques psychoses hyperfolliculiniques sans rapprocher les troubles psychiques de la ménopause, des troubles menstruels qui se produisent à cette époque et se révèlent aujourd'hui comme étant fréquemment d'origine hyperfolliculinique (aménorrhées hyperhormonales de Zondek).

Citons, enfin, à côté des psychoses spontanées

l'existence de psychoses hyperfolliculiniques provoquées.

L'usage inconsidéré qui est fait depuis quelques années de la folliculine en thérapeutique a provoqué chez certaines malades de véritables troubles psychiques médicamenteux dont certains prennent, malheureusement, la forme de véritables psychoses expérimentales chez l'homme.

Nous avons vu ainsi une jeune fille réalisant un tableau schizophrénique : autisme, désintérêt affectif, apathie, inactivité, incurie, etc... On aurait pu croire à un cas de démence précoce banale. Or, les commémoratifs nous apprennent que cette jeune fille n'avait présenté, au début de sa maladie, il y a deux ans, que des petits troubles de fatigue sans caractères nets, mais qu'elle a subi régulièrement depuis lors, sans interruption et sans contrôle, des injections répétées et fréquentes de folliculine à très fortes doses ; peu à peu, on a noté l'apparition de troubles du caractère sous forme d'excitation puis d'apathie, en même temps qu'une hydropisie intense et de plus en plus marquée, hydropisie qui est la signature de l'intoxication folliculinique, comme il ressort des données expérimentales.

Plusieurs fois, nous avons pu voir des malades atteintes de dépression psychique accompagnée de dysménorrhée ou d'aménorrhée, traitées par des doses considérables et prolongées de folliculine et présentant ensuite une excitation génitale et sexuelle

de plus en plus pénible, devenant le point de départ d'idées d'indignité.

Il faut toutefois rappeler que l'excitation sexuelle est fréquente dans la mélancolie et accompagne souvent l'hypervagotonie, comme le Professeur Laignel-Lavastine l'a souligné.

RÉSULTATS DES OBSERVATIONS

La plupart des cas rapportés n'ont pas donné lieu à une observation suffisamment prolongée et il n'a pas été possible, en raison des circonstances, de pratiquer tous les examens biologiques voulus.

Cependant, il en ressort nettement que les psychoses dites hyperfolliculiniques se manifestent sous des aspects extrêmement polymorphes, et n'autorisent nullement à construire de toutes pièces un syndrome mental particulier, toujours le même. Le dérèglement hormonal peut jouer dans les deux sens, tantôt excitant et tantôt déprimant.

Néanmoins, il semble possible de dégager certains symptômes propres à l'intoxication hyperfolliculinique, mis en évidence par la clinique et par l'expérimentation animale.

Ils consistent d'abord dans *l'érotisme* avec plus ou moins d'excitation sexuelle.

Dans son premier travail sur la question, notre maître H. Baruk avait déjà insisté sur l'excitation érotique spéciale avec parfois grossièretés observées dans l'hyperfolliculinisme.

Cet érotisme est souvent de très courte durée et fait place parfois, plus ou moins rapidement, à une *frigidité hostile et à une animosité générale*. Nous avons vu, dans notre seconde observation, certains des mécanismes psychologiques que l'on peut saisir en pareil cas : la malade, éprouvant une certaine honte et une impression de culpabilité devant son érotisme, cherche à s'en délivrer et c'est alors qu'entre en action le complexe « du bouc émissaire ». On rejette sur quelqu'un la faute dont on veut se disculper ; ce rejet s'accompagne alors d'un dynamisme extraordinaire et d'un acharnement qui, logiquement, paraît incompréhensible, mais qui s'explique parfaitement bien quand on connaît le complexe subconscient et inavouable dont il est l'expression.

De tels faits montrent l'action parfois extraordinaire sur le psychisme des hormones sexuelles et l'hypothèse soulevée par Freud trouve ainsi sa confirmation dans l'expérimentation physiologique et dans certaines données cliniques.

THÉRAPEUTIQUE

Dans la thérapeutique des états hyperfolliculiniques, nous avons employé le corps jaune, à l'exclusion de tout autre mode de traitement.

Le corps jaune constitue un médicament purement symptomatique de l'affection, mais dont l'efficacité est considérable et l'utilité manifeste.

Il semble, en effet, agir comme un antagoniste de la folliculine. Dans les cas qui nous préoccupent, quand mêmes les dosages ne montrent pas de différences très sensibles, l'amendement des troubles cliniques paraît bien démontrer l'effet bienfaisant de l'hormone du corps jaune.

La question de l'antagonisme hormonal est une des plus controversées et les expériences ne sont pas toujours démonstratives. Dans son article sur « l'Hyperfolliculinisme, syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne », M. Ferrier nous propose une autre série de traitements selon les diverses pathogénies du syndrome.

Il emploie, en dehors du corps jaune, des injections d'extrait hypophysaire total et, dans certains cas, la testostérone. Il signale, de plus, l'activité remarquable de la physiothérapie :

- soit par d'Arsonvalisation : diathermie et ondes courtes ;
- soit par radiothérapie hypophysaire.

Il termine en rappelant les bons résultats que les Professeurs Abrami et Dalsace ont obtenu par autohémothérapie et il en compare les effets avec sa technique de l'autosérothérapie dirigée.

CONCLUSIONS

I. — Les perturbations psychiques plus ou moins marquées, susceptibles de se produire, chez la femme, lors des différents épisodes de la vie génitale ont fait pressentir, depuis longtemps, à certains auteurs, l'existence des psychoses hyperfolliculiniques.

II. — Les données expérimentales éclairent la pathogénie de ces psychoses par les troubles du comportement observés chez diverses espèces d'animaux soumis à des injections massives de folliculine.

Une thérapeutique imprudente a même réalisé, dans quelques cas, de véritables psychoses expérimentales chez la femme.

III. — Les dosages biologiques effectués indiquent l'étiologie de certaines psychoses en révélant une hyperfolliculinémie et une hyperfolliculinurie concomitantes, d'importance d'ailleurs très variable.

IV. — La contre-épreuve est constituée par les succès thérapeutiques montrant l'amendement des symptômes et parfois la guérison complète sous l'influence du traitement par l'extrait de corps jaune.

V. — Au point de vue psychiatrique, les psychoses hyperfolliculiniques peuvent revêtir les aspects les plus divers. Ce polymorphisme ressort des observations citées.

VI. — Néanmoins, il est possible de dégager des données cliniques et expérimentales, certains caractères particuliers, semble-t-il, à l'intoxication folliculinique : au début, excitation érotique spéciale avec agressivité faisant place plus ou moins rapidement à une frigidité hostile et une animosité générale.

Vu : Le Président de la thèse,
M. LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu : Le Doyen,
Pour le Doyen : l'Assesseur,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BARUK (H.). — Psychiatrie médicale, physiologique et expérimentale. Masson, 1938.
- Les psychoses puerpérales. *Progrès médical*, 24 septembre 1938.
- De quelques psychoses endocriniennes. Folliculine et troubles mentaux. *Progrès médical*, 29 octobre 1938.
- BARUK (H.), LABONNÉLIE (R.) et LEURET (M^{lle}). — Les psychoses hyperfolliculiniques en clinique humaine et dans l'expérimentation animale. *Annales médico-psychologiques*, mars 1939.
- BROUHA (L.). — Fonction endocrine de l'ovaire. *Bruxelles médical*, 18 octobre 1931.
- Les hormones sexuelles. Comptes rendus du Colloque international tenu au Collège de France du 10 au 19 juin 1937.
- BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire. *Presse médicale*, 25 décembre 1926.
- BUGBEE (E. P.) and SIMOND (A. E.). — The increase of voluntary activity of ovariectomized albino rats caused by injections of ovarian follicular hormone. *Endocrinology*, 1926, 10, 349-359.
- DURRANT (E.-P.). — Effect of ovarian extracts on voluntary activity of white rat. *American Journal of Physiology*, 1930, 93, 645-646.

- FERRIER (M.) et CARBONNIER (M.). — L'hyperfolliculinisme, syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne. *La Clinique*, décembre 1938 et janvier 1939.
- GEORGI (F.) und FELS (E.). — Follikelhormonbestimmung im Harn schizophrener Frauen. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1933, 147, 746-756.
- HAMBURGER (M.). — Fièvres ovariennes. *Presse médicale*, 30 janvier 1937.
- HOSKINS (R. G.). — The effect of castration on voluntary activity. *American Journal of Physiology*, 1925, 72, 324-330.
- KAFKA (V.). — Hormonbefunde bei Schizophrenie. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 1935, 85, 30-31.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Congrès des Aliénistes et Neurologistes. Dijon, 1908.
- LAROCHE (G.). — Les hormones sexuelles femelles et la thérapeutique des troubles de la menstruation et de la ménopause. *Annales de Thérapie biologique*, avril 1938.
- ÖSTERREICHER (W.). — Die Ausscheidung des gonadotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens und weiblichen Sexualhormons (Follikelhormons) bei Manien, Depressionen und Schizophrenien im geschlechtreifen Alter. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1934, 47, 1385, 1388.
- RIVOIRE (R.). — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson, 1937.
- SAETHRE (N.). — Titrierung von Sexualhormonen bei Geistkranken. *Klinische Wochenschrift*, 1933, 12, 1409-1410.
- SIMONNET (H.). — L'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique. Masson, 1937.
- Les hormones sexuelles. *Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène générale*, 1937, 1118.

- SLONAKER (J. R.). — The effect of pubescence, oestruation, and menopause on the voluntary activity in the albino rat. *American Journal of Physiology*, 1924, 68, 294-315.
- STORA (R.). — Hormone folliculaire et psychoses. Etude physio-pathologique. Thèse Paris, 1939, Legrand, éditeur.
- VARANGOT (P.). — Les tumeurs de la granulosa. Thèse Paris, 1937. Arnette, éditeur.
- Le syndrome d'hyperfolliculinémie. Ses limites. Ses bases anatomo-cliniques. *Presse médicale*, 30 juillet 1938.
- WANG (G. H.), RICHTER (C. P.) and GUTTMACHER (A. F.). — Activity studies on male castrated rats with ovarian transplants and correlation of the activity with the histology of the grafts. *American Journal of Physiology*, 1925, 73, 581-599.
- ZONDEK (H.). — Les affections des glandes endocrines et leur traitement. Maloine, 1938.

